# This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

# **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

# IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problems Mailbox.

# PCT

# WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

VERTRAG ÜBER DIE

## INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/57854 A2 A61K 9/20 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. Oktober 2000 (05.10.00) PCT/EP00/02381 (21) Internationales Aktenzeichen: (81) Bestimmungsstaaten: BR, CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, (22) Internationales Anmeldedatum: 17. März 2000 (17.03.00) LU, MC, NL, PT, SE). (30) Prioritätsdaten: Veröffentlicht 25. März 1999 (25.03.99) 199 13 692.0 DE Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts. (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder: und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ROSENBERG, Jörg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE). BERNDL, Gunther [DE/DE]; Am Dörrling 7, D-67273 Herxheim (DE). LIEPOLD, Bernd [DE/DE]; U1,8, Mannheim (DE). BREITENBACH, Jörg D-68161 [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 95A, D-68199 Mannheim (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT: D-67056 Ludwigshafen (DE).

- (54) Title: MECHANICALLY STABLE PHARMACEUTICAL PRESENTATION FORM CONTAINING LIQUID OR SEMI-SOLID SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES
- (54) Bezeichnung: MECHANISCH STABILE PHARMAZEUTISCHE DARREICHUNGSFORMEN, ENTHALTEND FLÜSSIGE ODER HALBFESTE OBERFLÄCHENAKTIVE SUBSTANZEN

#### (57) Abstract

The invention relates to mechanically stable pharmaceutical presentation forms for peroral administration which in addition to one or more active ingredients and at least one thermoplastically mouldable matrix-forming auxiliary contain more than 10 and up to 40 % by weight of a surface-active substance which has an HLB of between 2 and 18 and is liquid at 20 °C or has a dropping point at between 20 and 50 °C.

### (57) Zusammenfassung

Die Verwendung betrifft mechanisch stabile pharmazeutische Darreichungsformen zur peroralen Verabreichung, enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen und mindestens einem thermoplastisch verarbeitbaren matrixbildenden Hilfsstoff mehr als 10 und bis zu 40 Gew.-% einer oberflächenaktiven Substanz mit einem HLB-Wert von 2 bis 18, welche bei 20 °C flüssig ist oder einen Tropfpunkt im Bereich von 20 bis 50 °C aufweist.

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island ·	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	•••	Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		2
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dānemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		
					<b>V</b> 4 ***		

WO 00/57854 PCT/EP00/02381

Mechanisch stabile pharmazeutische Darreichungsformen, enthaltend flüssige oder halbfeste oberflächenaktive Substanzen

## 5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft mechanisch stabile pharmazeutische Darreichungsformen zur peroralen Verabreichung, enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen und mindestens einem thermoplastisch verarbeitbaren matrixbildenden Hilfsstoff mehr als 10 und bis zu 40 Gew.-% einer oberflächenaktiven Substanz mit einem HLB-Wert von 2 bis 18, welche bei 20°C flüssig ist oder einen Tropfpunkt im Bereich von 20 bis 50°C aufweist. Weiterhin wurde ein Verfahren zur Herstellung solcher Formen gefunden.

Die Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen nach dem Schmelzextrusionsverfahren ist an sich bekannt. So ermöglicht das beispielsweise in der EP-A 240 904 oder der EP-A 240 906

20 beschriebene Verfahren durch gezielte Auswahl bzw. definierte Abmischungen der eingesetzten Hilfsstoffe eine gezielte Steuerung der Eigenschaften der herzustellenden Formulierungen.

Durch Auswahl geeigneter Matrixpolymere lassen sich zum Beispiel 25 Zubereitungen herstellen, die den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum kontinuierlich freisetzen. Andererseits kann es erwünscht sein, z.B. bei Schmerzmitteln eine rasche Auflösung mit schneller Freisetzung des Wirkstoffs zu erzielen. Sowohl für die Herstellung von schnell freisetzenden wie auch von langsam freisetzenden Zubereitungsformen hat sich das Schmelzextrusionsverfahren als geeignet erwiesen.

Eine Grundvoraussetzung ist allerdings ein ausreichendes Auflösungsvermögens des Wirkstoffs im wäßrigen Milieu des Verdauungstrakts. Die Resorption des Wirkstoffs ist nur dann möglich, wenn dieser gelöst vorliegt, da nur gelöste Wirkstoffe die Darmwand passieren können. Im Falle schwerlöslicher Wirkstoffe kann dies zu ungenügender Resorption und damit verbundener niedriger Bioverfügbarkeit führen.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, die Bioverfügbarkeit schwerlöslicher Wirkstoffe zu verbessern (vgl. R. Voigt; "Pharmazeutische Technologie", Verlag Ullstein Mosby, 7. Auflage, 1993, Seiten 80-85). Insbesondere die Herstellung von Coevaporaten oder 45 sogenannten festen Dispersionen, in denen der Wirkstoff molekulardispers in einer Hilfsstoffmatrix verteilt vorliegt, hat

sich häufig als vorteilhaft für die Erhöhung der Bioverfügbarkeit

erwiesen. Bei der Auflösung der Arzneiform im Körper kann der Wirkstoff aus solchen festen Dispersion direkt und ohne Aufbringen von Solvatationsenergie molekular freigesetzt werden.

- 5 Einen positiven Einfluß auf die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs hat die Anwendung von festen Dispersionen aber nur, wenn der Wirkstoff auch schnell resorbierbar ist. Ist der Resorptions-vorgang aber langsam, kommt es zu einer Rekristallisation des schwerlöslichen Wirkstoffs im wäßrigen Milieu des Darmlumens,
- 10 da bei der Auflösung der Arzneiform eine übersättigte Wirkstofflösung entstehen kann. Aus diesem Grund sind auch mit festen Dispersionen häufig nur unbefriedigende Bioverfügbarkeiten zu erzielen.
- 15 Oft scheitert die ausreichende Resorption des Wirkstoffs auch daran, daß der Wirkstoff zu langsam aus der Tablette freigesetzt wird. Die Resorption in die Blutzirkulation findet für den überwiegenden Teil aller Wirkstoffe in den oberen Dünndarm-Abschnitten statt, d.h. relativ kurz nach Passage des Magens.
- 20 Wirkstoffe, die in diesem Bereich des Dünndarms noch nicht ausreichend solubilisiert wurden, können nur noch begrenzt resorbiert werden.
- Zur Erzielung optimaler Resorptionsraten ist es daher ent25 scheidend, insbesondere bei schwerlöslichen, leicht kristallisierenden Wirkstoffen eine schnelle und genügend lang andauernde
  Solubilisierung im wäßrigen Milieu des Verdauungstrakts zu
  erreichen, ohne daß dabei eine Rekristallisation eintritt.
- 30 Hierzu bietet sich der Zusatz oberflächenaktiver Substanzen an. Die Zugabe von oberflächenaktiven Substanzen zu Formulierungen schwerlöslicher Wirkstoffe ist an sich allgemein bekannt.
- Aus der US-A 5,834,472 ist beispielsweise bekannt, daß durch 35 Mitverwendung einer nichtionischen oberflächanaktiven Substanz die Bioverfügbarkeit eines Antifungicides verbessert werden kann.
- Da die meisten der oberflächenaktiven Substanzen bei Raumtemperatur aber flüssig oder halbfest sind, werden daher bisher

  40 meist flüssig-ölige oder halbfeste Zubereitungen hergestellt, die
  dann in Hart- oder Weichgelatine-Kapseln abgefüllt werden. Jedoch
  treten bei Weichgelatine-Kapseln häufig Wechselwirkungen zwischen
  Hilfsstoffen und der Gelatinehülle der Kapsel auf, die zum vorzeitigen Auslaufen der Kapsel führen.

Auch der Einsatz der oberflächenaktiven Substanzen in Tabletten-Formulierungen ist nicht ohne weiteres möglich, da die flüssigen oder halbfesten oberfächenaktiven Substanzen die Verpreßbarkeit beim konventionellen Tablettierprozeß verhindern, insbesondere 5 dann, wenn zur Solubilisierung des Wirkstoffs größere Mengen an oberflächenaktiven Substanzen im Bereich von mehr als 10 Gew.-% benötigt werden.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde,

10 mechanisch stabile feste Zubereitungsformen für die perorale
Anwendung zu finden, die insbesondere bei schwerlöslichen Wirkstoffen zu einer schnellen und trotzdem langanhaltenden Solubilisierung nach deren Liberation aus der Arzneiform dienen können.

15 Demgemäß wurden die eingangs definierten pharmazeutischen Zubereitungsformen und ein Verfahren zu deren Herstellung gefunden.

Als Wirkstoffe können prinzipiell alle pharmazeutischen

20 Substanzen für den Human- wie den Veterinärbereich sowie Wirkstoffe, die in der Nahrungsmittelergänzung Anwendung finden, eingesetzt werden.

Als geeignete Wirkstoffe kommen vor allem Immunsuppressiva, 25 Protease-Inhibitoren, Reverse-Transskriptase-Inhibitoren, Cytostatica oder Antimykotika in Betracht, weiterhin auch ZNS-aktive Wirkstoffe oder Dihydropyrimidinderivate.

Insbesondere lassen sich erfindungsgemäß schwerlösliche
30 oder schwer bioverfügbare Wirkstoffe formulieren. Schwer löslich bedeutet, daß die Löslichkeit im wäßrigen Milieu unter 1 mg/ml liegt. Solche Wirkstoffe werden gemäß USP XXII, Seite 8, auch als kaum löslich oder praktisch unlöslich bezeichnet. Schwerlösliche Wirkstoffe sind beispielsweise Esupron, Nifedipin,
35 Ciclosporin oder Taxol.

Als oberflächenaktive Substanzen kommen vorzugsweise niedermolekulare Substanzen in Betracht, die einen HLB-Wert (HLB - Hydrophilic Lipophilic Balance) aufweisen, und bei 20°C flüssig sind 40 oder einen Tropfpunkt im Bereich von über 20°C bis 50°C aufweisen, bevorzugt von bis zu 40°C. Bevorzugt werden Substanzen mit einem HLB-Wert von 7 bis 18, besonders bevorzugt 10 bis 15.

Geeignete oberflächenaktive Substanzen sind beispielsweise

45 gesättigte und ungesättigte polyglykolisierte Glyceride, halbsynthetische Glyceride, Fettsäurester oder Ether von Fettsäure-

alkoholen, sofern sie die oben angegebenen Eigenschaften aufweisen.

Insbesondere eignen sich die entsprechenden Sorbitanfettsäure5 ester oder ethoxilierte Sorbitanfettsäureester
wie beispielsweise Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat,
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat,
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat,
Polyoxyethylen(20)sorbitantristearat

- Polyoxyethylen(20)sorbitantristearat,
  Polyoxyethylen(20)sorbitantrioleat,
  Polyoxyethylen(4)sorbitanmonostearat,
  Polyoxyethylen(4)sorbitanmonolaurat oder
  Polyoxyethylen(4)sorbitanmonooleat.
- **15** Weiterhin eignen sich Macrogol-6-Cetylstearylether oder Macrogol-25-Cetylstearylether.

Besonders bevorzugt sind Polyoxyethylenglycerolricinolat-35, Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat-40, PEG-660-12-Hydroxy-20 stearinsäure (Polyglykolester der 12-Hydroxystearin-säure (70 mol-%) mit 30 mol-% Ethylenglykol).

Die oberflächenaktiven Substanzen sind in den Zubereitungen in Mengen von mehr als 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht 25 der Zubereitung, und bis zu 40 Gew.-% enthalten, bevorzugt 15 bis 25 Gew.-% und besonders bevorzugt 20 bis 25 Gew.-%.

Weiterhin enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen noch mindestens einen thermoplastisch verarbeitbaren Matrix-Hilfs30 stoff. Als matrixbildende Hilfsstoffe eignen sich vor allem wasserlösliche pharmazeutisch akzeptable Polymere oder Zuckeralkohole oder Gemische davon, sofern sie sich unzersetzt schmelzen lassen.

- 35 Pharmazeutisch akzeptable Polymere sind insbesondere Homo- und Copolymere des N-Vinylpyrrolidons wie Polyvinylpyrrolidon mit K-Werten nach Fikentscher von 12 bis 100, insbesondere K 17 bis K 30, oder Copolymere mit Vinylcarbonsäureestern wie Vinylacetat oder Vinylpropionat, beispielsweise Copovidone (VP/VAc-60/40).
- Weiterhin eignen sich Polyvinylalkohol oder Polyvinylacetat, welches auch verseift oder teilverseift sein kann, oder Acrylat-Polymere vom Eudragit-Typ.
- **45** Weiterhin eignen sich Cellulosederivate wie Hydroxyalkylcellulosen, beispielsweise Hydroxypropylcellulose, oder im Falle gewünschter langsamerer Freisetzung Hydroxyalkyl-alkylcellulosen,

die in Wasser quellen, beispielsweise Hydroxypropyl-methylcellulose (HPMC), bevorzugt solche mit Methoxy-Substitutionsgraden im Bereich von 22 % und Hydroxypropoxy-Substitutionsgraden
im Bereich von 8 %, besonders bevorzugt HPMC-Typen mit Viskositäten von 4000 mPas, 15000 mPas oder 100000 mPas, gemessen bei
20°C in 2 gew.-%iger wäßriger Lösung. Geeignet sind auch HPMCtypen mit Methoxy-Substitutionsgraden im Bereich von 28 bis 29 %
und Hydroxypropoxy-Substitutionsgraden im Bereich von 5 bis
8,5 %.

10

Ebenso eignen sich schmelzbare Zuckeralkohole wie beispielsweise Sorbit, Maltit, Isomalt, Mannit, Xylit, Erythrit oder Mischungen daraus. Bevorzugt sind Maltit, Mannit, Xylit oder Isomalt.

15 Geeignete matrixbildende Polymere sind auch Polyethylenglykole mit Molekulargewichten im Bereich von 1000 bis 20000000 Dalton, bevorzugt 4000 bis 10000 Dalton.

Weiterhin können die Zubereitungen noch übliche pharmazeutische 20 Hilfsstoffe wie Aromen, Antioxidantien, Kieselsäuren, Trennmittel oder Farbstoffe in den hierfür üblichen Mengen enthalten.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen erfolgt über ein Schmelzeverfahren. Bevorzugt wird das Verfahren ohne Zugabe 25 von Lösungsmitteln durchgeführt.

Das Schmelzeverfahren wird in einem Kneter oder einem Schneckenextruder durchgeführt. Geeignete Kneter sind beispielsweise Kneter der Firmen Haake oder Farrell.

3.0

Bevorzugt erfolgt die Herstellung der Schmelze in einem Schneckenextruder, besonders bevorzugt einem Doppelschneckenextruder mit und ohne Knetscheiben oder ähnlichen Mischelementen. Besonders bevorzugt sind gleichsinnig drehende Doppelschneckenstruder.

In Abhängigkeit von der Zusammensetzung erfolgt die Verarbeitung im allgemeinen bei Temperaturen von 40°C bis 260°C, bevorzugt 50 bis 200°C.

40

Die Einsatzstoffe können dem Extruder oder Kneter einzeln oder als Vormischung zugeführt werden. Die Zugabe erfolgt bevorzugt in Form von pulverförmigen oder granulierten Vormischungen. So kann die flüssige oder ölige oberflächenaktive Substanz zuvor mit

**45** einem anderen Einsatzstoff zu einem rieselfähigen Granulat vermengt werden. Eine Zugabe der oberflächenaktiven Substanz in flüssiger Form, beispielsweise über Flüssigkeitspumpen, die bei

PCT/EP00/02381

halbfesten Substanzen vorzugsweise beheizt werden, ist ebenfalls möglich.

Man kann auch zunächst den Wirkstoff in der oberflächenaktiven 5 Substanz lösen und diese Mischung dann mit dem Polymer granulieren. Dabei muß der Wirkstoff selbst nicht schmelzen.

Bei temperaturempfindlichen Wirkstoffen kann es sich auch empfehlen, zunächst die anderen Einsatzstoffe aufzuschmelzen 10 und dann erst den Wirkstoff zuzugeben.

Die Einsatzstoffe werden demgemäß gemeinsam zu einer Schmelze verarbeitet, welche durch Eintragen mechanischer Energie, insbesondere in Form von Scherkräften, zu einer homogenen Masse 15 verarbeitet wird.

Die homogene Schmelze wird anschließend durch eine Düse oder eine Lochplatte extrudiert und der Formgebung unterworfen. Dies kann durch Abschlag des strangförmig austretenden Extrudats mit den 20 üblichen Abschlagtechniken erfolgen, beispielsweise mit Hilfe rotierender Messer oder durch Druckluftabschlag, wobei Pellets oder Granulate entstehen. Weiterhin kann die Formgebung wie in der EP-A 240 906 beschrieben erfolgen, indem das strangförmig austretende Extrudat zwischen zwei gegenläufig rotierende 25 Kalanderwalzen geführt und direkt zu Tabletten ausgeformt wird.

Ebenso kann die Schmelze über den offenen Extruderkopf ausgefahren werden und nach Erstarren gegebenenfalls noch gemahlen werden oder durch geeignete Granuliergeräte wie Walzenstühle oder Kompaktiereinheiten weiterverarbeitet werden.

30

Granulate oder Pellets können dann in konventionellen Tablettenpressen zu Tabletten verarbeitet werden. Es ist auch möglich, die durch Kalandrierung zunächst bereits in Form von mechanisch stabile Tabletten erhaltenen Zubereitungen einem Mahlvorgang zu 35 unterwerfen und dann auf konventionelle Weise zu Tabletten zu verpressen. Gewünschtenfalls können die Tabletten dann mit einem üblichen Überzug versehen werden.

Überraschenderweise lassen sich erfindungsgemäß Tabletten 40 erhalten, die trotz eines hohen Anteils an flüssigen oder halbfesten oberflächenaktiven Substanzen eine gute mechanische Stabilität aufweisen und nicht zur Klebrigkeit oder zum Erweichen neigen. Auf eine Abfüllung in Kapseln kann aufgrund der guten Formstabilität der Zubereitungen erfindungsgemäß verzichtet 45 werden.

PCT/EP00/02381

7

Die resultierenden Arzneiformen enthalten den Wirkstoff als amorphe Einbettung. Bevorzugt entstehen feste Dispersionen, in denen der Wirkstoff molekulardispers verteilt vorliegt. Die erfindungsgemäßen Arzneiformen ermöglichen es, auch 5 schwerlösliche Wirkstoffe ausreichend zu solubilisieren bzw. in wäßrigem Medium stabil zu dispergieren.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen bilden nach Auflösen in wäßrigem Medium, insbesondere bei pH-Werten von 1, für min-10 destens eine Stunde ein stabiles Solubilisat oder eine stabile Dispersion, in der der Wirkstoff bevorzugt nicht-kristallin vorliegt.

## Beispiel 1

15

50 g einer Pulvermischung aus 40 Gew.-% Esupron, 35 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon K 17 (PVP)und 25 Gew.-% Polyoxyethylentrihydroxystearat-40 als oberflächenaktive Substanz wurde derart hergestellt, daß zunächst eine pulvrige Vormischung aus Esupron und 20 dem PVP hergestellt wurde, in die bei 20°C die oberflächenaktive Substanz untergemischt wurde, bis ein homogenes Granulat entstanden war.

### Beispiel 2

25

Das gemäß Beispiel 1 erhaltene Granulat wurde bei einer Temperatur von 100°C in einem beheizbaren Kneter (Firma Haake) zu einer homogenen Schmelze verknetet. Nach dem Abkühlen auf 20°C war die Schmelze fest und wurde in kleinere Bruchstücke zerteilt.

30

Beispiel 3

250 g des gemäß Beispiel 1 erhaltenen Granulats wurden bei Raumtemperatur in 50 ml Wasser eingerührt. Nach wenigen Minuten 35 bildete sich eine trübe Suspension, aus der sich kristallines Esupron als Bodensatz absetzte.

#### Beispiel 4

40 Analog Beispiel 3 wurde das gemäß Beispiel 2 erhaltene Schmelzgranulat in Wasser eingerührt. Bereits nach wenigen Minuten bildete sich eine opaleszierende Lösung, aus der auch nach einer Stunde noch kein Esupron abgeschieden wurde.

#### Patentansprüche

- Mechanisch stabile pharmazeutische Darreichungsformen zur 5 peroralen Verabreichung, enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen und mindestens einem thermoplastisch verarbeitbaren matrixbildenden Hilfsstoff mehr als 10 und bis zu 40 Gew.-% einer oberflächenaktiven Substanz mit einem HLB-Wert von 2 bis 18, welche bei 20°C flüssig ist oder einen Tropfpunkt im Bereich von 20 bis 50°C aufweist. 10
  - Zubereitungsform nach Anspruch 1, enthaltend als matrix-2. bildenden Hilfsstoff wasserlösliche Polymere oder Zuckeralkohole oder Gemische daraus.

15

- Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, enthaltend 15 bis 3. 25 Gew.-% an oberflächenaktiver Substanz.
- Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, ent-20 haltend oberflächenaktive Substanzen mit einem HLB-Wert von 10 bis 15.
- 5. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend oberflächenaktive Substanzen mit einem Tropfpunkt im Bereich 25 von 20 bis 40°C.
  - 6. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, enthaltend als oberflächenaktive Substanzen Macrogol-glycerol-hydroxystearat, Polyoxyethylenricinoleat-35 oder PEG-660-12-Hydroxystearinsäure.
  - Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, erhältlich durch Vermischen der Einsatzstoffe in der Schmelze und anschließender Formgebung.

35

30

- Verfahren zur Herstellung mechanisch stabiler pharmazeu-8. tischer Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 nach einem Schmelzeverfahren, dadurch gekennzeichnet, daß man einen oder mehrere Wirkstoffe, mindestens einen thermo-
- 40 plastisch verarbeitbaren matrixbildenden Hilfsstoff sowie mehr als 10 und bis zu 40 Gew.-% einer oberflächenaktiven Substanz mit einem HLB-Wert von 2 bis 18, welche bei 20°C flüssig ist oder einen Tropfpunkt im Bereich von 20 bis 50°C aufweist, in der Schmelze zu einer homogenen Mischung ver-45
- arbeitet und diese zu Darreichungsformen ausformt.

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro





(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 5. Oktober 2000 (05.10.2000)

**PCT** 

# (10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 00/57854 A3

(51) Internationale Patentklassifikation7:

D-68161 Mannheim (DE). BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 95A, D-68199 Mannheim

(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP00/02381

A61K 9/20

(22) Internationales Anmeldedatum:

17. März 2000 (17.03.2000)

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGE-SELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): BR, CA, JP, US.

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,

NL, PT, SE).

(30) Angaben zur Priorität:

199 13 692.0

25. März 1999 (25.03.1999)

Veröffentlicht:

Mit internationalem Recherchenbericht.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 15. März 2001

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ROSENBERG, Jörg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE). BERNDL, Gunther [DE/DE]; Am Dörrling 7, D-67273 Herxheim (DE). LIEPOLD, Bernd [DE/DE]; U1,8,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MECHANICALLY STABLE PHARMACEUTICAL PRESENTATION FORM CONTAINING LIQUID OR SEMI-SOLID SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES

MECHANISCH STABILE PHARMAZEUTISCHE DARREICHUNGSFORMEN, ENTHALTEND FLÜSSIGE ODER HALBFESTE OBERFLÄCHENAKTIVE SUBSTANZEN

(57) Abstract: The invention relates to mechanically stable pharmaceutical presentation forms for peroral administration which in addition to one or more active ingredients and at least one thermoplastically mouldable matrix-forming auxiliary contain more than 10 and up to 40 % by weight of a surface-active substance which has an HLB of between 2 and 18 and is liquid at 20 °C or has a dropping point at between 20 and 50 °C.

(57) Zusammenfassung: Die Verwendung betrifft mechanisch stabile pharmazeutische Darreichungsformen zur peroralen Verabreichung, enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen und mindestens einem thermoplastisch verarbeitbaren matrixbildenden Hilfsstoff mehr als 10 und bis zu 40 Gew.-% einer oberflächenaktiven Substanz mit einem HLB-Wert von 2 bis 18, welche bei 20 °C flüssig ist oder einen Tropfpunkt im Bereich von 20 bis 50 °C aufweist.



IPC 7 A61K9/20	WIER				
According to International Patent Classifi	ication (IPC) or to both national cla:	ssification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (class IPC 7 A61K	sification system followed by classi	ification symbols)			
Documentation searched other than mini	mum documentation to the extent t	that such documents are included in the fields so	earched		
Electronic data base consulted during the WPI Data, EPO-Interna		ata base and, where practical, search terms used	<u> </u>		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE	RELEVANT				
Category ° Citation of document, with	indication, where appropriate, of th	he relevant passages	Relevant to claim No.		
			1-6		
21 July 1993 claims 1,2, page 5, line	21 - line 31		1-6		
Further documents are listed in the	ne continuation of box C.	Patent family members are listed	in annex.		
<ul> <li>Special categories of cited documents:</li> <li>"A" document defining the general state considered to be of particular relevance.</li> <li>"E" earlier document but published on ordifling date.</li> <li>"L" document which may throw doubts or which is cited to establish the public citation or other special reason (as.</li> <li>"O" document referring to an oral disclosiother means.</li> <li>"P" document published prior to the intellater than the priority date claimed.</li> </ul>	of the art which is not ance or after the international on priority claim(s) or cation date of another specified) sure, use, exhibition or mational filing date but	or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or the invention  "X" document of particular relevance; the clean of the considered novel or cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the document of particular relevance; the clean of the considered to involve an in	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the inter	national search	Date of mailing of the international sea 24/10/2000	rch report		
Name and mailing address of the ISA		Authorized officer  Ventura Amat, A			

# . urmation on patent family members

PCT/EP 00/02381

			· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 272336 A	29-06-1988	AT 68704 T	15-11-1991
		DE 3682208 D	28-11-1991
		ES 2040697 T	01-11-1993
		GR 3003631 T	16-03-1993
		JP 63165318 A	08-07-1988
		US 4904699 A	27-02-1990
EP 551820 A	21-07-1993	DE 4200821 A	22-07-1993
		AT 186212 T	15-11-1999
		AU 670763 B	01-08-1996
		AU 3113893 A	22-07-1993
		CA 2087146 A	16-07-1993
		CN 1074603 A,B	28-07-1993
		CZ 283787 B	17-06-19 <b>9</b> 8
		DE 59309858 D	09-12-1999
		ES 2141117 T	16-03-2000
		GR 3032382 T	27-04-2000
		HU 64693 A	28-02-1994
		HU 211154 B	30-10-1995
		IL 104362 A	15-04-1997
		JP 5255072 A	05-10-1993
		MX 9207630 A	30-07-1993
		NZ 245658 A	24-02-1995
		PL 175569 B	29-01-1999
		RU 2110255 C	10-05-1998
		SK 372092 A	10-05-1995
		US 5695784 A ZA 9300234 A	09-12-1997 16-08-1993
		ZA 9300234 A	10-00-1993

A. KLASSII IPK 7	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K9/20		
Nach der Int	ternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klas	ssifikation und der IPK	
	ACHIERTE GEBIETE		
Recherchier IPK 7	ter Mindestprütstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbo A61K	de)	
	te aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, so		
	erinternationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N ta, EPO-Internal, CHEM ABS Data	ame der Datenbank und evtl. Verwendete S	guenbegane)
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie®	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	e der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 272 336 A (BAUER, KURT) 29. Juni 1988 (1988-06-29) Ansprüche 1,4,5,12,13 Beispiele 1,3,6		1-6
X	EP 0 551 820 A (BAYER AG) 21. Juli 1993 (1993-07-21) Ansprüche 1,2,9 Seite 5, Zeile 21 - Zeile 31		1-6
	tere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu nehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
Besonder  "A" Veröffe aber r  "E" älteres Anme "L" Veröffe scheir ander soll or ausge "O" Veröffe eine E "P" Veröffe	e Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : entlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist  Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen eldedatum veröffentlicht worden ist noon zu lasen oder durch die das Veröffentlichungstatum einer	<ul> <li>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondem nur zum Verständnls des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</li> <li>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindunkann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</li> <li>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindunkann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</li> <li>"8" Veröffentlichung, die Mitglied derseiben Patentfamilie ist</li> </ul>	
Datum des	Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Rec	cherchenberichts
1	8. Oktober 2000	24/10/2000	
Name und	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter	
	Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340–3016	Ventura Amat, A	

Angaben zu Veröffentlichung. die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/EP 00/02381

	06-1988 AT DE	68704 T	15 11 1001
EP 551820 A 21-	ES GR JP US	3682208 D 2040697 T 3003631 T 63165318 A 4904699 A	15-11-1991 28-11-1991 01-11-1993 16-03-1993 08-07-1988 27-02-1990
	O7-1993 DE AT AU AU CA CN CZ DE ES GR HU HU IL JP MX NZ PL RU SK US	4200821 A 186212 T 670763 B 3113893 A 2087146 A 1074603 A,B 283787 B 59309858 D 2141117 T 3032382 T 64693 A 211154 B 104362 A 5255072 A 9207630 A 245658 A 175569 B 2110255 C 372092 A 5695784 A 9300234 A	22-07-1993 15-11-1999 01-08-1996 22-07-1993 16-07-1993 17-06-1998 09-12-1999 16-03-2000 27-04-2000 28-02-1994 30-10-1995 15-04-1997 05-10-1993 30-07-1993 24-02-1995 29-01-1999 10-05-1998 10-05-1995 09-12-1997 16-08-1993